

**WHISKER-REINFORCED THERMOPLASTIC RESIN COMPOSITION****Publication number:** JP6136262**Publication date:** 1994-05-17**Inventor:** HONDA TOSHIKAZU; SEZUME TADASHI**Applicant:** TONEN SEKIYUKAGAKU KK**Classification:**

**- international:** C08K7/04; C08L23/26; C08L77/00; C08L77/06;  
C08K7/00; C08L23/00; C08L77/00; (IPC1-7):  
C08L77/06; C08K7/04; C08L23/26

**- european:****Application number:** JP19920311018 19921026**Priority number(s):** JP19920311018 19921026**Report a data error here****Abstract of JP6136262**

**PURPOSE:** To provide a whisker-reinforced thermoplastic resin composition causing little lowering of mechanical properties by moisture-absorption and having excellent abrasion resistance.

**CONSTITUTION:** The composition free from increase of kinetic friction coefficient in moisture-absorbed state and, accordingly, exhibiting excellent abrasion resistance is produced by compounding (A) an amorphous nylon with (B) a modified polyethylene produced by modifying a high-density polyethylene with an unsaturated carboxylic acid or its anhydride and (C) whiskers.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

**BEST AVAILABLE COPY**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-36262

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)2月20日

C 07 D 211/70  
// C 07 D 211/14

7138-4C  
7138-4C

審査請求 未請求 発明の数 3 (全10頁)

⑮ 発明の名称 ビペリジノープロパノンもしくはプロパノール誘導体及びその製法

⑯ 特 願 昭59-153998

⑰ 出 願 昭59(1984)7月26日

⑱ 発 明 者 中 本 泰 正 高岡市丸の内5-26  
⑱ 発 明 者 石 塚 仍 康 高岡市大町5-27  
⑱ 発 明 者 二 日 市 修 新湊市海老江浜開192  
⑱ 発 明 者 藤 井 正 博 高岡市駅南4-3-2  
⑱ 発 明 者 大 平 豊 富山県下新川郡朝日町境1897-1  
⑲ 出 願 人 日本医薬品工業株式会社 富山市総曲輪1丁目6番21  
⑳ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉 外1名

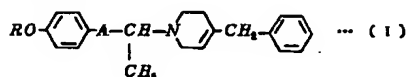
# 明 細 書

## 1 発明の名称

ビペリジノープロパノンもしくはプロパノール誘導体及びその製法

## 2 特許請求の範囲

### 1. 下配式(1)

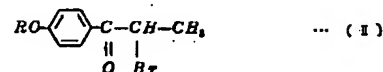


但し式中、-A-は  $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$  -又は  $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  -を示し、Rは水素原子又はベンジル基を示し、ここで、-A-が  $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  -の場合にはRはベン

ジル基を表わす、

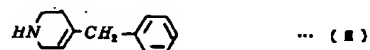
で表わされるビペリジノープロパノンもしくはプロパノール誘導体及びその鹽付加塩。

### 2. 下配式(II)

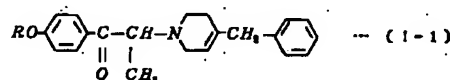


但し式中、Rは水素原子又はベンジル基を示す、

で表わされる4-置換- $\alpha$ -ブromoプロピオフェノンと下配式(II)



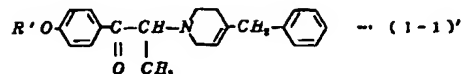
で表わされる4-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンと反応させることを特徴とする下配式(1-1)



但し式中、Rは上配式と同義、

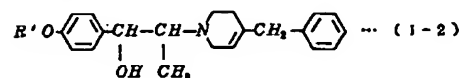
て表わされるビペリジノ-プロパノン誘導体及びその酸付加塩の製法。

### 2 下配式(1-1)



但し式中、 $R'$  はベンジル基を示す

て表わされるビペリジノ-プロパノン誘導体又はその酸付加塩を還元剤で還元することを特徴とする下配式(1-2)



但し式中、 $R'$  は上記したと同義、

て表わされるビペリジノ-プロパノール誘導体及びその酸付加塩の製法。

### 3 発明の詳細な説明

- 3 -

し、 $R$  は水素原子又はベンジル基を示し、ここで、 $-A-$  が  $-\text{CH}-$  の場合には  $R$  はベン



ジル基を表わす、

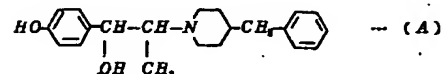
て表わされるビペリジノ-プロパノンもしくは-プロパノール誘導体及びその酸付加塩に関する。本発明はまた上記式(1)化合物及びその酸付加塩の製法にも関する。

前配式(A)公知化合物の酒石酸塩は、「酒石酸イフェンプロゾル」とも呼称されている公知医薬活性化合物であつて、脳血管障害後遺症、たとえば脳梗塞後遺症、脳出血後遺症などに伴う症状として、例えばめまい、めまい感、頭痛、頭重感などの自覚症状、更には抑うつ、不安、興奮、焦燥などの精神症状等の改善に有用である(新開発医薬品便覧第3版582頁、1988年。参照)。

本発明者等は、前配式(A)で表わされるイフ

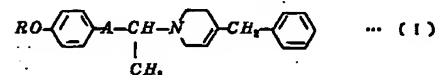
- 5 -

本発明は、たとえば脳梗塞後遺症、脳出血後遺症などの如き脳血管障害に伴う諸症状の改善に有用な医薬として公知の下配式(A)



て表わされるd1-エリスロ-2-(4-ベンジルビペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール及びその医薬的に許容し得る酸付加塩、たとえば酒石酸塩、その他の化合物の製造中間体として有用な従来公知文献未記載の合成中間体及びその製法に関する。

更に詳しくは、本発明は下配式(1)

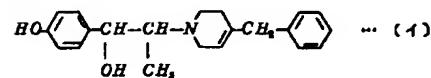


但し式中、 $-A-$  は  $-\text{C}-$  又は  $-\text{CH}-$  を示

- 4 -

エンプロゾル及びその酸付加塩の製造に関して研究を行つてきた。

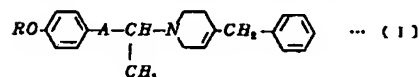
その結果、一部の発明者等によつて、下配式(1)



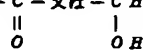
で表わされる新規化合物d1-エリスロ-2-(4-ベンジル- $\Delta^2$ -ビペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノールが安定に存在でき、且つ該式(1)新規化合物が、例えば、公知化合物1-[1-(4-ヒドロキシベンゾイル)エチル]-4-ベンジルピリジニウムブロミドから金属水素化物還元剤を用いて、工業的に容易に且つ高純度、高収率をもつて製造できること、更に、該式(1)新規化合物は、水素添加触媒として、たとえば従来加圧加熱条件下の反応を必要としたパラジウム-炭素触媒を使用しても、室温及び大

- 6 -

気圧条件下で円滑且つ容易に式(A)化合物に転化でき、高純度、高収率をもつて式(A)化合物を製造することが可能であることを発見して、同一出願人の出願に係わる特願昭59-83672号に於て、該新規中間体(1)及びそれを用いた式(A)化合物の製法に関して提案した。更に研究を進めた結果、従来公知文献に未記載の下配式(1)



但し式中、 $-\text{A}-$ は $-\text{C}-$ 又は $-\text{CH}-$ を示す



し、 $R$ は水素原子又はベンジル基を示し、こ

こで、 $-\text{A}-$ が $-\text{CH}-$ の場合には $R$ はベン



ジル基を要す、

で表わされるピペリジノ-プロパノンもしくは-

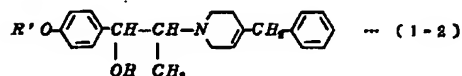
- 7 -

但し式中、 $R$ は上記したと同義、

で表わされる4-置換- $\alpha$ -プロモプロピオフェノンと下配式(II)



で表わされる4-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンを反応させることによつて、容易に且つ高収率、高純度をもつて、工業的に有利に製造でき、更に、上記式(1)新規化合物中、下配式(1-2)

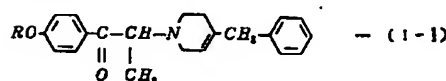


但し式中、 $R'$ はベンジル基を示す、

で表わされるピペリジノ-プロパノール誘導体及びその置付加塩は、たとえば、下配式(1-1)'

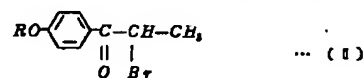
プロパノール誘導体及びその置付加塩の合成に成功し、且つ該式(1)化合物が前記式(A)化合物及びその置付加塩、その他の化合物の合成中間体として極めて有用な新規化合物であることを発見した。

本発明者等の研究によれば、上記式(1)新規化合物中、下配式(1-1)

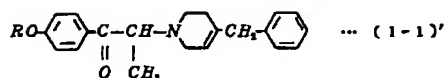


但し式中、 $R$ は水素原子又はベンジル基を示す、

で表わされるピペリジノ-プロパノン誘導体及びその置付加塩は、たとえば、下配式(II)



- 8 -



但し式中、 $R$ は水素原子又はベンジル基を示す、

で表わされるピペリジノ-プロパノン誘導体又はその置付加塩を還元剤で還元することによつて、容易に且つ高収率、高純度をもつて、工業的に有利に製造できることがわかつた。

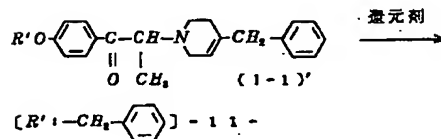
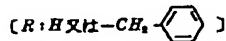
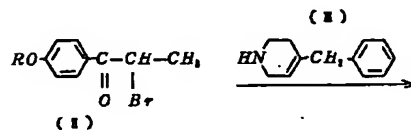
従つて、本発明の目的は、例えば、医薬化合物として有用な前記式(A)化合物及びその医薬的に許容し得る置付加塩の製造中間体として有用な前記式(1)で表わされる2-(4-ベンジル- $\Delta^1$ -ピペリジノ)-1-(4-置換-フェニル)-1-プロパノンもしくは-プロパノール及びその置付加塩並びにその製法を提供するにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は、以下の記載から一層明らかとなるで

- 9 -

あろう。

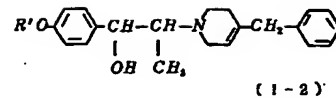
本発明の前記式(1)新規化合物は、例えば、前記式(1)で表わされる4-置換- $\alpha$ -プロモプロピオフェノンから容易に製造することができる。この形態による式(1)化合物の製造例を図式的に示すと以下のように示すことができる。



Chem. 195, 1215 (1956) に記載の方法に従って製造することができる。又、上記式(1)の4-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン<sup>13</sup>は例えば米特許第3,632,767号(1972)に記載の方法に従って製造することができる。

式(1)化合物と式(2)化合物とを反応させて式(1-1)化合物を得る方法は、例えば、適当な反応溶媒中で好ましくは塩基の存在下で式(1)化合物と式(2)化合物とを架橋させる形態で実施することができる。

反応溶媒の例としては、たとえばエタノール、イソプロパノール、 $n$ -プロパノールの如きアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；これらの適当な混合物などを例示することができる。その使用量は適宜に選択できるが、例えば、式(1)化合物に対して約10〜約30倍容積の如き使用量を例



上記式(1-1)及び式(1-2)からなる前記式(1)で表わされる本発明新規化合物を製造する上記製法例において、式(1)で表わされる化合物中、Rが水素原子である化合物は、たとえば、薬学雑誌100, 844 (1980)又はJ. Chem. Soc., 1034 (1954)に記載の方法に従い、4-ヒドロキシプロピオフェノンに酢酸溶媒中で臭素を作用させることにより容易に製造することができるし、或は又、特開昭56-81560号、特開昭56-135488号、特開昭57-81462号に記載の方法、その他の公知の方法でも製造できる。

更に、式(1)で表わされる化合物中、Rがベンジル基である化合物は、たとえば、Rec. Trav.

- 12 -

示することができる。又、式(1)化合物と式(2)化合物の反応モル比も適宜に選択できるが、例えば、式(1)化合物1モルに対して式(2)化合物の約1モル程度の使用量を例示することができる。

反応に利用する塩基の例としては、例えばトリエチルアミン、トリアルアミン、ピリジンイミダゾールなどの如き有機塩基及び例えば炭酸カリウム、炭酸ソーダ、重炭酸カリウム、重炭酸ソーダなどの如き無機塩基、さらにはこれらの適当な複数種併用などを例示することができる。その使用量は適宜に選択してよいが、式(1)化合物の例えば約1〜約1.2倍当量の如き使用量を例示できる。

反応温度及び反応時間も適宜に選択決定できるが、例えば約70〜約100℃及び約2〜約4時間の如き条件を例示することができる。反応終了

後、例えば塩酸の如き所望の酸で処理することにより塩酸塩その他所望の酸付加塩の形に転化することができる。

たとえば上述のようにして得ることのできる式(1-1)化合物中、 $R'$  がベンジル基である前記式(1-1)'化合物は、適当な還元剤で還元することにより、式(1)中、前記式(1-2)で表わされるジペリジノプロパノール誘導体及びその酸付加塩に転化することができる。

利用する還元剤の例としては、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウムなどの如き金属水素化物を好ましく例示することができる。

反応は、例えば、適当な反応溶媒中で還元剤により式(1-1)'化合物を還元する態様で実施できる。

反応溶媒の例としては、たとえばメタノール、

- 15 -

例えばカラムクロマトグラフィーで分離精製することができる。また、前述したと同様にして所望の酸で処理して所望の酸付加塩の形に転化することもできる。

たとえば以上に記載したような態様により製造することのできる本発明式(1)化合物は、既述のように、例えば前記式(A)で表わされるイフエンプロソルの酒石酸塩の製造中間体として、きわめて有用である。従つて、本発明によれば、例えば、同一出願人の出願に係わる前記特開昭59-88672号における前記(1)化合物の代りに、上記式(1)化合物を用いて、前式(1)化合物を、溶媒中、水素添加触媒の存在下で接触水素添加反応せしめることを特徴とする前記式(A)化合物及びその医薬的に許容し得る酸付加塩の製法を提供することができる。

以下、本発明式(1)化合物利用の一態様とし

- 17 -

エタノール、

n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、あるいはこれらのアルコール類と水の混合溶媒などを例示することができる。その使用量は適宜に選択できるが例えば、式(1-1)'化合物に対して約10〜約30倍容量の如き使用量を例示することができる。

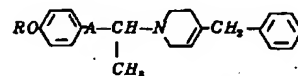
還元剤の使用量も適宜に選択でき、例えば、式(1-1)'化合物に対して約2〜約6倍モル量の如き使用量を例示することができる。

反応は、比較的低温条件下で行なうのがよく、例えば-40℃〜室温の如き範囲の反応温度を例示できる。反応時間は適宜に選択でき、たとえば約30分〜約2時間の如き反応時間を例示することができる。

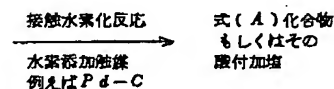
反応生成物は、例えば溶媒を留去して、所望により、塩酸及び濃アンモニア水を加え、クロロホルムの如き抽剤で抽出して、抽剤を留去し、たと

- 16 -

て、前記式(A)化合物もしくはその酸付加塩の製法について説明する。上記利用態様は下記式で表わすことができる。



(1)化合物もしくはその酸付加塩



上記態様によれば、式(1)化合物もしくはその酸付加塩たとえば塩酸塩を、水素添加触媒たとえばパラジウム炭素(Pd-C)の存在下に、例えばメタノールやエタノールの如き適当な溶媒の存在下で、水素ガスと接触させることにより接触水素化反応せしめて、式(A)化合物もしくはその酸付加塩を、従来法に比して、工業的に有利に

- 18 -

且つより優れた収率で、更には、より温和な温度条件及び圧力条件で製造することができる。

反応は大気圧条件下もしくは加熱条件下、室温もしくは加熱条件下で行うことができるが、式(1)化合物を用いることによつて、室温、大気圧条件下でも円滑且つ容易に進行し、従来、加圧加熱条件下でなければ円滑に反応が進行しなかつたパラジウム-炭素触媒を用いて室温、大気圧条件下でも行うことができ、工業的実施に際して、触媒コスト及び装置、操作の面で顯著に有利に実施できる。

反応溶媒の例としては、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；酢酸、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等或いはこれらの混合溶媒等を例示することができる。その使用量には特別な制約はないが、式(1)化合物に対

- 19 -

酸付加塩を用いる場合には、加圧条件の採用の方が反応の進行が速く、例えば水素圧20 kg/cm<sup>2</sup>で、約70℃〜約80℃、約8時間の如き接触水素化反応条件を例示できる。又、式(1)中、式(1-2)化合物もしくはその酸付加塩の場合には、大気圧条件下でも反応は充分すみやかに進行する利点があり、例えば水素気流中、常圧で、約20℃〜約80℃、約5時間の如き接触水素化反応条件を例示することができる。

上述のようにして得ることのできる式(A)化合物は適当な溶媒中で所望の酸類好ましくは医薬的に許容し得る酸類、たとえばL-(+)-酒石酸と反応させることにより、式(1)化合物の酸付加塩に転化することができる。塩形成に利用する溶媒の例としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、或いは水とアルコール類の混合溶媒などを例示することができる。その使用量は適当に選

- 21 -

して、例えば、約10〜約30倍容量の如き使用量を例示することができる。

水素添加触媒としては貴金属水素添加触媒が利用できるが、工業的実施には、安価なパラジウム-炭素触媒たとえば5〜10モパラジウム-炭素触媒を利用するのが好ましい。その使用量は適当に選択できるが、式(1)化合物に対して、例えば、約0.1〜約1倍重量の如き使用量を例示することができる。

反応は、室温、大気圧条件下で行なうことができ、とくに加熱加圧の必要はないが、望むならば行つても差支えない。反応時間としては、たとえば、約2〜約24時間の如き反応時間を例示することができる。式(1)化合物は酸付加塩たとえば塩酸塩の形で利用してもよく、上記と同様にして還元に付することができる。

式(1)中、式(1-1)化合物もしくはその

- 20 -

択でき、式(A)化合物に対して、例えば、約4〜約10倍容量の如き使用量を例示することができる。L-(+)-酒石酸の使用量としては式(A)化合物に対して約0.5倍モル量を例示することができる。塩形成反応は式(A)化合物と酸類とを溶媒中で適当に加熱溶解接触せしめることにより行うことができ、塩形成反応後、冷却して結晶を析出させて、所望の酸付加塩を製造することができる。

利用する酸類の例としては、L-(+)-酒石酸のほか種々の酸類、例えば、塩酸、臭化水素酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、フマル酸等を例示することができる。上記と同様として式(A)化合物の各々の酸付加塩を製造することができる。

以下、参考例と共に実施例をあげて、本発明の要旨について、更に詳しく例示する。

#### 実施例 1

- 22 -

2-(4-ベンジル- $\Delta^1$ -ピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1-プロパノン  
 4-ヒドロキシ- $\alpha$ -ブromoプロピオフェノン  
 1.145 g、4-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン 0.886 g、トリエチルアミン 0.768 ml 及びエタノール 22 ml を 150 分加熱還流した。エタノールを留去して得た残分にエーテル 30 ml、水 30 ml、濃アンモニア水 2 ml を加えてエーテル層を分取した。水層をさらにエーテルで抽出し、エーテル層を合して食塩水にて洗浄した。エーテルを留去して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム-酢酸エチル)により分離精製して誘題化合物 1.22 g を得た。収率 75.9%、IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1660。

$\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS)  $\delta$  :

1.88 (3H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )

- 23 -

した。エタノールを留去して得た残分を塩化メチレンに溶解し、0.5N-塩酸 300 ml、食塩水の順で洗浄した後溶媒を留去した。得られた残分をエタノール 50 ml に溶解した後、さらにエーテル 50 ml を加えて誘題化合物の塩酸塩の結晶 8.61 g を得た。収率 83.4%、mp. 194-201°C (分解)。

この塩酸塩 2000 g に飽和重曹水 250 ml 及び塩化メチレン 250 ml を加えて 15°C で 20 分攪拌した。塩化メチレン層を分取し、水層をさらに塩化メチレン 250 ml で抽出した。すべての塩化メチレン層を合して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して誘題化合物の油状物 1.837 g を得た。収率 100%。

$\text{NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -TMS)  $\delta$  :

1.30 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ )

- 25 -

1.87-2.77 (2H, m)

2.63-2.97 (2H, m)

3.13-3.47 (4H, m)

4.28 (1H, q,  $J=6\text{ Hz}$ )

5.43 (1H, s)

6.94 (2H, d,  $J=9\text{ Hz}$ )

7.10-7.37 (5H, bs)

8.03 (2H, d,  $J=9\text{ Hz}$ )

8.97 (1H, s)

## 実施例 2

2-(4-ベンジル- $\Delta^1$ -ピペリジノ)-1-(4-ベンジロキシフェニル)-1-プロパノン

4-ベンジロキシ- $\alpha$ -ブromoプロピオフェノン 7.37 g、4-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン 4.0 g、トリエチルアミン 3.40 ml 及びエタノール 50 ml を 2 時間加熱還流

- 24 -

1.7-3.5 (8H, m)

4.13 (1H, q,  $J=7\text{ Hz}$ )

5.13 (2H, s)

5.40 (1H, bs)

7.03 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

8.13 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )

7.23 (5H, bs)

7.42 (5H, bs)

## 実施例 3

d,l-エリスロ-1-(4-ベンジロキシフェニル)-2-(4-ベンジル- $\Delta^1$ -ピペリジノ)-1-プロパノール

1-(4-ベンジロキシフェニル)-2-(4-ベンジル- $\Delta^1$ -ピペリジノ)-1-プロパノン塩酸塩 2000 g、メタノール 40 ml の溶液に水酸化ナトリウム 1000.0 g を -15°C ~ 0°C で 30 分を要して加えた。ついで水 0.5 ml

- 26 -



を加えて15~20℃で60分攪拌した。メタノールを留去して得た残分にベンゼン及び水を加えて分液した。水層をベンゼンで抽出して、ベンゼン層を合して水洗した後、ベンゼンを留去して得た残分をメタノールより再結晶して表題化合物1.720gを得た。収率93.2%。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.85 (3H, d, J=7Hz)

1.8-3.8 (9H, m)

4.95 (1H, d, J=5Hz)

5.10 (2H, s)

5.45 (1H, bs)

6.9-7.6 (15H, m)

参 考 例 1

d,l-エリスロ-2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール酒石酸塩

- 27 -

74.8%。

この付加物にメタノール4.6mlを加えて加熱溶解し、ついでL-(+)-酒石酸0.300g、メタノール1.5mlの溶液を加えて氷冷した。析出した結晶を採取し、乾燥して表題化合物を1.561gを得た。収率97.3%、mp. 146-148℃。

$[\alpha]_D^{25} + 12.9^\circ$  (c 1.0, エタノール)。

参 考 例 2

d,l-エリスロ-2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール酒石酸塩

1-(4-ベンジロキシフェニル)-2-(4-ベンジル-Δ<sup>3</sup>-ピペリジノ)-1-プロパノン塩酸塩2.000g、5%パラジウム炭素0.40g及びメタノール30mlを用いて参考例1に示したと同様に加圧水素化反応に付した後、取り出し操作に付してd,l-エリスロ-2-(4-

- 28 -

2-(4-ベンジル-Δ<sup>3</sup>-ピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノン塩酸塩1.918g、5%パラジウム炭素0.40g及びメタノール30mlをオートクレーブに入れ、オートクレーブ内を水素ガスで置換して水素圧を2.0kg/cm<sup>2</sup>に充填し70~80℃で8時間攪拌した。

終了後、内容物を取り出して触媒を除去した。得られた母液の溶液を留去して得た残分に水30ml、濃アンモニア水5mlを加えてエーテルで抽出した。エーテル溶液を食塩水で洗浄したのちエーテルを留去して得た残分にイソプロパノールを加えて加熱溶解させた後放冷した。

析出した結晶を採取し、乾燥してd,l-エリスロ-2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノールのイソプロパノール付加物1.545gを得た。収率

- 28 -

ベンジルピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノールのイソプロパノール付加物1.378gを得た。収率89.5%。

この付加物を酒石酸を用いて参考例1に示したと同様に処理してその酒石酸塩1.388gを得た。収率97.0%、mp. 146-148℃。

$[\alpha]_D^{25} + 12.8^\circ$  (c 1.0, エタノール)。

参 考 例 3

d,l-エリスロ-2-(4-ベンジル-Δ<sup>3</sup>-ピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール

2-(4-ベンジル-Δ<sup>3</sup>-ピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノン塩酸塩0.959g、メタノール30mlの溶液を-40℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム0.422gを40分を要して加えた後、さらに-40℃~10℃で80分攪拌した。

- 30 -

ついでメタノールを留去して得た残分に2*N*-塩酸20mlを加えた後、さらに炭アンモニア水16mlを加えてクロロホルムで抽出した。

クロロホルム溶液を食塩水で洗浄した後、クロロホルムを留去して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム-メタノール混液)による分離精製操作に付して表題化合物0.799gを得た。収率92.4%。

これをイソプロパノールより再結晶して0.720gを得た。収率90.1%、m.p. 78°-81℃。

#### 参 考 例 4

d,l-エリスロ-2-(4-ベンジル-ピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール

2-(4-ベンジル-Δ<sup>3</sup>-ピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール1.39g、5%パラジウム-炭素0.14g、及

- 31 -

#### 参 考 例 5

d,l-エリスロ-2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール

d,l-エリスロ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジル-Δ<sup>3</sup>-ピペリジノ)-1-プロパノール1.475g、メタノール295ml及び5%パラジウム-炭素295gの混合液を水素気流中50℃で常圧にて、270分攪拌した。

反応終了後触媒を分別して得た母液のメタノールを留去して表題化合物1.61gを得た。収率100%。

この化合物を酒石酸を用いて参考例5に示したと同様に処理してその酒石酸塩1.061gを得た。収率74.3%、m.p. 146-148℃。  
 $[\alpha]_D^{20} + 1.28^\circ$  (c 1.0, エタノール)。

- 33 -

びメタノール14mlの混合液を水素気流中20℃で常圧にて330分攪拌した。

反応終了後触媒を分別して得た母液のメタノールを留去して表題化合物1.31gを得た。収率93.6%。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.82 (3H, d, J=6.8)

1.12-3.20 (14H, m)

4.76 (1H, d, J=3.95)

6.71-7.26 (9H, m)

この化合物1.31gにメタノール4mlを加えて溶解し、これにL-(+)-酒石酸0.302g、メタノール13mlの溶液を加えて冷却し、析出した結晶を採取し、乾燥して表題化合物の酒石酸塩1.32gを得た。収率81.7%、m.p. 147-149℃。

$[\alpha]_D^{20} + 1.27^\circ$  (c 1.0, エタノール)。

- 32 -

#### 参 考 例 6

d,l-エリスロ-2-(4-ベンジルピペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール

d,l-エリスロ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(4-ベンジル-Δ<sup>3</sup>-ピペリジノ)-1-プロパノール塩酸塩0.60g、メタノール12ml、及び5%Pd-C0.24gの混合物を水蒸気流中17℃にて常圧にて6時間攪拌した。

反応終了後、触媒を除去して得た母液の溶液を留去した。得られた残分をアンモニア水にて中和し、エーテルで抽出した。エーテルを留去して表題化合物0.53gを得た。収率97.8%。


この化合物0.490gを酒石酸を用いて参考例5に示したと同様に処理してその酒石酸塩0.544gを得た。収率90.2%、m.p. 147-149℃。

- 34 -

特開明61-36262A0

$[\alpha]_D^{20} + 127 (c 10, \text{エタノール})$ 。

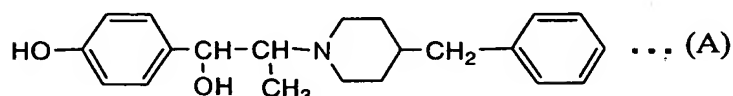
特許出願人 日本医薬品工業株式会社

代理人 弁理士 小田島 平 吉 

- 3 5 -

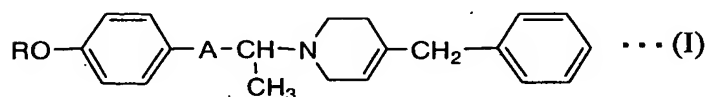
Page 2

The invention relates to a useful novel intermediate and the process therefor. The intermediate is used for synthesis of the known compound, i.e., dl-erythro2-(4-benzylpiperidino)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol of the following formula (A):



and pharmaceutically acceptable acid salt such as tartarate, which is useful as a medicament for improving various conditions accompanied with cerebrovascular diseases such as after effect of cerebral infarction or cerebral hemorrhage, or other compounds.

More specifically, the present invention relates to a piperidino-propanone or propanol derivative of the following formula (I):

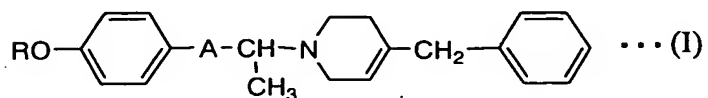


wherein 'A' is  $-(C=O)-$ , or  $-CH(OH)-$ , R is hydrogen or benzyl, provided that when 'A' is  $-CH(OH)-$ , then R is benzyl, and acid salt thereof.

The present invention relates to also a process for the above compound (I) and acid salt.

The tartarate of the known compound of the above formula (A) is a known pharmaceutically active ingredient which is called "Ifenprodil tartrate". It is useful for improving after effect of cerebral infarction, for example, subjective symptoms such as dizziness, giddiness, headache, dull headache etc. accompanied with after effect of cerebral infarction or cerebral hemorrhage etc., and for improving neurologic manifestation such as depression, anxiety, excitation, fretfulness etc. (See Newly developed drugs handbook, 3rd Edition, page 582, 1983)

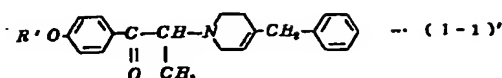
As a result of the further studies, the inventors of the present invention succeeded to synthesize the novel piperidino-propanone or -propanol derivative of the following formula (I):



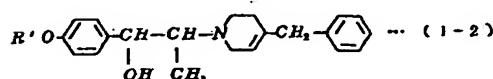
wherein -A- is -CO- or -CH(OH)-, R is hydrogen or benzyl, provided that when -A- is -CH(OH)-, then R is benzyl, and acid salt thereof. Additionally, they found that the compound of the formula (I) is a novel compound which is useful as an intermediate of the compound for the formula (I), acid salt thereof or other compounds.

て表わされるビペリジノ-プロパノン誘導体及びその酸付加塩の製法。

### 2. 下配式(1-1)



但し式中、 $R'$  はベンジル基を示す  
て表わされるビペリジノ-プロパノン誘導体又はその酸付加塩を還元剤で還元することを特徴とする下配式(1-2)

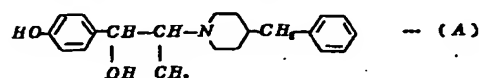


但し式中、 $R'$  は上記したと同様、  
て表わされるビペリジノ-プロパノール誘導体及びその酸付加塩の製法。

### 3. 発明の詳細な説明

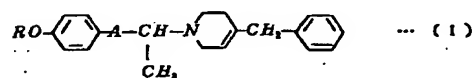
- 3 -

本発明は、たとえば脳梗塞後遺症、脳出血後遺症などの如き脳血管障害に伴う諸症状の改善に有用な医薬として公知の下配式(A)



て表わされるd,l-エリスロ-2-(4-ベンジルビペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノール及びその医薬的に許容し得る酸付加塩、たとえば酒石酸塩、その他の化合物の製造中間体として有用な従来公知文献未記載の合成中間体及びその製法に関する。

更に詳しくは、本発明は下配式(1)



但し式中、 $-A-$ は $-\text{C}(=\text{O})-$ 又は $-\text{CH}(\text{OH})-$ を示す

- 4 -

し、 $R$ は水素原子又はベンジル基を示し、ここで、 $-A-$ が $-\text{CH}(\text{OH})-$ の場合には $R$ はベン

ジル基を表わす、

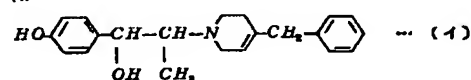
て表わされるビペリジノ-プロパノンもしくは-プロパノール誘導体及びその酸付加塩に関する。本発明はまた上記式(1)化合物及びその酸付加塩の製法にも関する。

前配式(A)公知化合物の酒石酸塩は、「酒石酸イフェンプロシル」とも呼称されている公知医薬活性化化合物であつて、脳血管障害後遺症、たとえば脳梗塞後遺症、脳出血後遺症などに伴う症状として、例えばめまい、めまい感、頭痛、頭重感などの自覚症状、更には抑うつ、不安、興奮、焦燥などの精神症状等の改善に有用である(新開発医薬品便覧第3版582頁、1983年。参照)。

本発明者等は、前配式(A)で表わされるイフ

エンプロシル及びその酸付加塩の製造に関して研究を行つてきた。

その結果、一部の発明者等によつて、下配式(1)



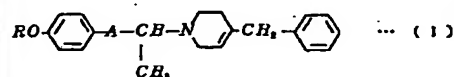
て表わされる新規化合物d,l-エリスロ-2-(4-ベンジル-Δ<sup>2</sup>-ビペリジノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1-プロパノールが安定に存在でき、且つ該式(1)新規化合物が、例えば、公知化合物1-[1-(4-ヒドロキシベンゾイル)エチル]-4-ベンジルピリジニウムブロミドから金属水素化合物還元剤を用いて、工業的に容易に且つ高純度、高収率をもつて製造できること、更に、該式(1)新規化合物は、水素添加触媒として、たとえば従来加圧加熱条件下の反応を必要とした、パラジウム-炭素触媒を使用しても、室温及び大

- 5 -

- 6 -

気圧条件下で円滑且つ容易に式(A)化合物に転化でき、高純度、高収率をもつて式(A)化合物を製造することが可能であることを発見して、同一出願人の出願に係わる特願昭59-83672号に於て、該新規中間体(1)及びそれを用いた式(A)化合物の製法に関して提案した。更に研究を進め

た結果、従来公知文献に未記載の下配式(1)



但し式中、-A-は $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ 又は $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ を示し、

Rは水素原子又はベンジル基を示し、ここで、-A-が $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ の場合にはRはベン

ジル基を要す、

で表わされるビペリジノ-プロパノンもしくは-

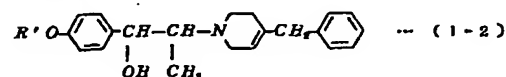
- 7 -

但し式中、Rは上記したと同様、

で表わされる4-置換- $\alpha$ -ブロモプロピオフェノンと下配式(2)



で表わされる4-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンを反応させることによつて、容易に且つ高収率、高純度をもつて、工業的に有利に製造でき、更に、上記式(1)新規化合物中、下配式(1-2)

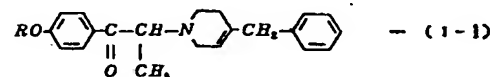


但し式中、R'はベンジル基を示す、

で表わされるビペリジノ-プロパノール誘導体及びその置付加塩は、たとえば、下配式(1-1)'

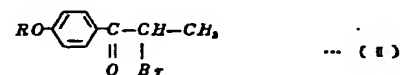
プロパノール誘導体及びその置付加塩の合成に成功し、且つ該式(1)化合物が前記式(A)化合物及びその置付加塩、その他の化合物の合成中間体として極めて有用な新規化合物であることを発見した。

本発明者等の研究によれば、上記式(1)新規化合物中、下配式(1-1)

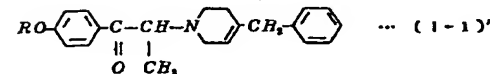


但し式中、Rは水素原子又はベンジル基を示す、

で表わされるビペリジノ-プロパノン誘導体及びその置付加塩は、たとえば、下配式(1)



- 8 -



但し式中、Rは水素原子又はベンジル基を示す、

で表わされるビペリジノ-プロパノン誘導体又はその置付加塩を還元剤で還元することによつて、容易に且つ高収率、高純度をもつて、工業的に有利に製造できることがわかつた。

従つて、本発明の目的は、例えば、医薬化合物として有用な前記式(A)化合物及びその医薬的に許容し得る置付加塩の製造中間体として有用な前記式(1)で表わされる2-(4-ベンジル- $\Delta^2$ -ビペリジノ)-1-(4-置換-フェニル)-1-プロパノンもしくは-プロパノール及びその置付加塩並びにその製法を提供するにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は、以下の記載から一層明らかとなるで

- 10 -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**